

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



REC'D 29 JUN 1999

WIPO PCT

EP 99 / 2463

## Bescheinigung

Herr Hassan J o m a a in Gießen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen, die durch Parasiten, Pilze oder Viren hervorgerufen werden"

am 9. Juni 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht und erklärt, daß er dafür die Innere Priorität der Anmeldung in der Bundesrepublik Deutschland vom 14. April 1998, Aktenzeichen 198 16 196.4, in Anspruch nimmt.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole A 61 K und C 07 F der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 25. Mai 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Keller

Aktenzeichen: 198 25 585.3

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Verwendung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen, die durch Parasiten, Pilze oder Viren hervorgerufen werden

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten sowie ihren Salzen und Estern zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen, die durch Parasiten, Pilze oder Viren hervorgerufen werden.

Die Eignung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten sowie einigen ihrer Ester und Salze in Arzneimitteln ist bereits bekannt. Es ist jedoch bisher ausschließlich ihre antimikrobielle Wirksamkeit gegen Bakterien bei Mensch und Tier und gegen Pilze bei Pflanzen beschrieben worden (DE 27 33 658 A1, US 4 143 135, US 4 182 758 und US 4 206 156, US 4 994 447, US 4 888 330, US 4 210 635, US 3 955 958, US 4 196 193, US 4 268 503, US 4 330 529, US 5 189 030, US 3 764 677, US 3 764 676). Weiter sind Substanzen dieser Gruppe als Herbizide (US 4 693 742, US 5 002 602, US 4 131 448, US 3 977 860, US 4 062 669), als Algaezide (US 3 887 353), als das Pflanzenwachstum regulierende Mittel (US 4 127 401, US 4 120 688, US 3 961 934, US 4 431 438, US 3 853 530, US 4 205 977, US 4 025 332, US 3 894 861) und als Reagentien der Farbstoffproduktion (US 4 051 175) beschrieben worden.

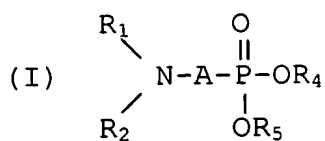
Überraschend zeigt diese Stoffgruppe eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten, insbesondere gegen einzellige Parasiten (Protozoen), insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose

und der Lambliose.

Die Verbindungen sind für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Parasiten, Pilze oder Viren hervorgerufen werden. Die Verbindungen sind insbesondere als Malariaprophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen als Mittel gegen Infektionen durch Pilze, Viren oder Parasiten, sowie Verbindungen, die zur Bereitung von antiinfektiös wirkenden Stoffen dienen. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel können einen oder mehrere Wirkstoffe aus der Gruppe der Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate und deren Ester und Salze enthalten. Hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt.

Die erfindungsgemäßen Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate entsprechen der allgemeinen Formel (I):

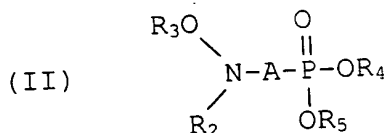


$R_1$  und  $R_2$  können gleich oder verschieden sein und werden ausgewählt aus der Gruppe, die H, OH, ein substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, ein substituiertes oder unsubstituiertes

Alkyl, ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, ein substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, ein substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, und einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest enthält,  $R_4$  und  $R_5$  können gleich oder verschieden sein und sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, einem Silyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest, einem Kation einer organischen oder anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und A steht für einen Alkylenrest, Alkenylenrest oder Hydroxyalkylenrest.

Die Erfindung beinhaltet ebenfalls die pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester.

Insbesondere eignen sich Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate, die der Formel (II)



entsprechen, wobei  $R_3$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht;

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl ( z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamidoyl (z.B. Methylcarbamidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toly, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);



Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc. );

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden,

der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophen-yl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophen-yl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C3-C7-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

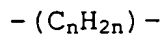
Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.),

11.12.05.99

Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

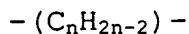
Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel



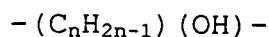
wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylen-gruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenylen, 2-Ethylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der  $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen.

Vorzugsweise können die Reste  $R_4$  und  $R_5$  so gewählt werden, daß Ester an der Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für Ester an der Phosphonogruppe der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I) und (II) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyl-

11.12.05.99

trihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind  $R_4$  und  $R_5$  ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der Ammoniumphosphonsäurederivaten mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formel (I) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die Aminohydrocarbylphos-

phonsäurederivate nach Formel (I) und die Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate nach Formel (II) und Ester derselben an der Phosphonogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber Viren, Pilzen, ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Parasiten, Viren oder Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Pilze, Viren oder Parasiten hervorgerufen werden, insbesondere als Malariaphylaxe und als Schlafkrankheitsprophylaxe geeignet. Zum Zwecke der Veranschaulichung werden die biologischen Eigenschaften von einer repräsentativen Verbindung in den Beispielen beschrieben. Dargestellt werden die Ergebnisse der Verbindung 3-(N-Formyl-N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz, weil 3-(N-Formyl-N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz die Substanz aus der Gruppe ist, die bereits in einem anderen Zusammenhang in einer Phase IIa-Studie Einsatz fand. Die Substanz zeichnet sich durch eine hervorragende Verträglichkeit aus.

Die erfindungsgemäßen Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate und Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören

11.12.06.99

Salze, die die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) und (II) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von  $R_4$  und  $R_5$  gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder  $1/2$ ,  $1/3$  oder  $1/4$  einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lo-

tions, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tieri-



sche und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte

Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (II) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) und (II) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Ferner können die Phosphonsäurederivate in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantele, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrivinium, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen,

Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) und (II) in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 600, vorzugsweise 1 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 3 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen können bei Tieren in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zu-

sammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

### **Beispiel 1**

#### **Test der Wirksamkeit der Substanzen gegen Malaria in vivo**

Die verschiedenen Derivate wurden nach dem modifizierten Peters' Test getestet. Die Substanzen wurden dabei in einem Viertel der halblethalen Dosis (LD50) appliziert. Bei dem Versuchsansatz wurden zehn Mäuse mit *Plasmodium vinckei*, dem Erreger der Mäusemalaria, infiziert. Nach Bestätigung der Infektion durch Blutuntersuchung erfolgte die Behandlung in vier Mäusen. Als Kontrolle dienten sechs Mäuse, die nicht behandelt wurden. Die Behandlung mit 1000 mg/kg/d, 3-(N-Formyl-N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäuremononatriumsalz über 3 Tage führte zu einer Abtötung der Parasiten im Blut der Mäuse. Die behandelte Gruppe war bereits nach einem Tag frei von lebenden Parasiten. Die Kontrollmäuse mußten am Tag 5 nach Infektion bei einer Parasitämie von > 80% getötet werden. Die behandelten Mäuse waren auch 8 Wochen nach Behandlungsende immer noch frei von Parasiten. Weitere Experimente zeigten eine Wirksamkeit von 50 mg/kg/d 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz in Mäusen mit einer Parasitämie von 80%. Auch diese Mäuse waren nach 1 Tag frei von lebenden Parasiten.

### **Beispiel 2**

#### **Schutzwirkung vor Malaria beim Versuch mit infizierten Mäusen**

Die Wirksamkeit der Verbindungen in vivo gegenüber Malaria wurde unter Heranziehen von 20 bis 25 g schweren männlichen Mäusen (BALB/c-Stamm) getestet. Einen Tag vor der Infektion wurden vier Mäuse intraperitoneal mit 50 mg/kg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz behandelt. Die Mäuse wurden dann mit *Plasmodium vinckei* infiziert. Mäuse, die nicht mit der Substanz vorbehandelt wurden, dienten als Kontrolle. Es konnte in den behandelten Mäusen keine In-

11.12.05.99

fektion nachgewiesen wurden, während die Kontrollmäuse nach 5 Tagen mit einer Parasitämie über 80% getötet werden. Die behandelten Mäuse waren auch 8 Wochen nach der Infektion frei von Parasiten.

### **Beispiel 3**

#### **In vitro Zytotoxizität gegenüber Malaria Parasiten**

**Zum Prinzip der IC50-Bestimmung nach Vial et al. (die Konzentration, bei der die Vitalität der Parasiten um die Hälfte reduziert wird)**

Zur Bestimmung der IC50-Werte nach Vial et al. werden die Malaria-Parasiten zunächst für einen vollständigen 48-Stunden-Zyklus in Gegenwart von Inhibitoren kultiviert, in den anschließenden 24 Stunden wurde die Überlebensrate durch [<sup>3</sup>H]-Hypoxanthin-Einbau gemessen.

#### **Durchführung des Tests**

Auf einer Mikrotiterplatte wird eine Verdünnungsreihe von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäuremononatriumsalz in 10-fach konzentrierten 20-µl-Aliquots vorgelegt. Dann werden zu jedem Well 180 µl Parasitensuspension in Kulturmedium zugefügt. Es werden asynchrone Kulturen mit ca. 0,4% Parasitämie und 2 % Hämatokrit verwendet. Anschließend werden die Mikrotiterplatten für 48 h inkubiert. Dann werden zu jedem Well 30 µl [<sup>3</sup>H]-Hypoxanthin zugefügt. Nach 24-stündiger Inkubation wurden die Zellen geerntet und die inkorporierte Radioaktivität wurde gemessen. In Figur 1 sind die Ergebnisse mit den Stämmen HB3 und Dd2 mit bekannten Resistenzen gegen andere Malaria-Medikamente dargestellt. In beiden Stämmen ergibt sich ein IC-50-Wert von ca. 100 µg/l. Die Resistenzen dieser Stämme sind:

Plasmodium falciparum HB3 (Honduras) ist gegen Pyrimethamin resistent.

11.02.05.99

*Plasmodium falciparum* Dd2 (Indochina) ist gegen Cloroquin, Chinin, Pyrimethamin, Cycloguanil und Sulfadoxin resistent.

Es wurden keine Kreuzresistenzen mit Anti-Malaria-Mitteln gefunden.

#### Beispiel 4

##### Herstellung von 3-Brompropylphosphonsäurediethylester

471 g (238 ml, 2,33 mol) 1,3-Dibrompropan und 77,6 g (81 ml, 0,467 mol) Triethylphosphit werden in 500 ml-Kolben vorgelegt und 30 min. auf 155-160°C erwärmt. Dabei werden 20 ml Ethylbromid (Sdp: 40°C) über einen Rückflußkühler und eine Destille unter Normaldruck abdestilliert. Das Einengen der Lösung im Vakuum (8 Torr ( $1,07 \cdot 10^3$  Pa)) ergab 380 g (191 ml, 1,863 mol) 1,3-Dibrompropan (überschüssiges Edukt). aus dem zurückbleibenden gelben Öl konnten 88,1 g (0,34 mol) als farblose Flüssigkeit destilliert werden (Sdp: 96°C, 0,1 Torr (13,33 Pa)). Dies entspricht einer Ausbeute von 73 %. (Hewitt, Teese, Aust.J.Chem. 1984, 37, 205-10, US-Patent 4 206 156)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 4,08 (quintett,  $J=7$  Hz, 4H), 1,33 (t,  $J=7$  Hz, 6H)  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 61,2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 33,10 ( $J=18,3$  Hz), 25,6 ( $J=4,4$  Hz), 24,14 ( $J=120,6$  Hz), 16,04 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

#### Beispiel 5

##### Herstellung von 3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsäurediethylester

Zu einer Lösung von 55,6 g (0,8 mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 100 ml Wasser werden unter Eiskühlung zunächst 32,0 g (0,8 mol) Natriumhydroxyd, gelöst in 75 ml Wasser, dann 75 ml Methanol und schließlich 25,5 g (0,098 mol) 3-Brompropylphosphonsäurediethylester zugetropft. Dies führt zu einer Trübung der Lösung. Nach 3-stündigem Rühren bei einer Temperatur

11.12.05.99

von 40-45°C wird Methanol unter reduziertem Druck entfernt, die resultierende wäßrige Lösung mit NaHCO<sub>3</sub> gesättigt (pH=8), dreimal mit je 60 ml Toluol ausgeschüttelt (die Toluol-Phase wurde verworfen) und dann mit Chloroform ausgeschüttelt (1x mit 90 ml, 2x mit je 50 ml). Die leicht gelbliche Chloroform-Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Filtrieren des Trockenmittels wird die Lösung unter reduziertem Druck eingeeengt. Es werden 15,43 g (0,0728 mol) 3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsäurediethylester als nahezu farbloses Öl erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 74,3 %. (DE-A-27 33 658)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ= 5,94(breites s, 2H), 4,13(quintett, J=7 Hz, 4H), 2,90(t, J=7 Hz, 2H), 1,5-2,2(m, 4H), 1,33(t, J=7 Hz, 6H)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ= 61,23(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53,34(NCH<sub>2</sub>, J=15,9 Hz), 22,75(J=141,9 Hz), 19,77 Hz, 16,08 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

### Beispiel 6

#### Herstellung von 3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsäure

12,9 g (0,0608 mol) 3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsäurediethylester und 130 ml konzentrierte HCl werden 6 h lang unter Rückfluß erhitzt (Ölbad-T.: 150°C). Die resultierende gelb-orange Lösung wird unter reduziertem Druck eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird in 30 ml Wasser aufgenommen, mit 3 Löffeln Aktivkohle 30 min gerührt, von der Aktivkohle abfiltriert und die farblose Lösung im vollen Membranpumpenvakuum eingeeengt. Nach Aufnehmen in 30 ml Wasser wird mit ca. 4,7 g (0,056 mol) NaHCO<sub>3</sub> ein pH-Wert von 4,0-4,5 eingestellt (ab pH=1,5 fällt Produkt aus). Abnutschen des weißen Feststoffs ergab 5,83 g 3-(Hydroxyamino)-propylphosphonsäure (Smp.: 160°C, Zersetzung). Dies entspricht einer Ausbeute von 61,8 %. (DE-A-27 33 658, Öhler Sythesis 1995, 539-543)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ= 3,49(t, J=7,4 Hz, 2H), 2,1(m, 2H), 1,82(m,

PCH<sub>2</sub>, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ= 56,26 (NCH<sub>2</sub>, J=15 Hz), 29,61 (PC, J=134 Hz),  
22,37 (C-2, J=3,8 Hz)

### Beispiel 7

#### Herstellung von 3-(N-formylhydroxyamino)-propylphosphonsäure-diethylester

1,38 (0,030 mol) Ameisensäure werden bei Zimmertemperatur zu 2,04 g (0,020 mol) Essigsäureanhydrid zugetropft und bei gleicher Temperatur gerührt. Diese Lösung wird unter Eiskühlung zu 2,8 g (0,013 mol) 3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsäure-diethylester, gelöst in Chloroform, zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0-5°C und weitere 1,5 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Einengen unter vermindertem Druck bis zur Erzielung eines öligen Rückstands wird dieser in 15 ml Methanol und 5 ml Wasser aufgenommen, mit 2 n NaOH auf pH=8 eingestellt und weitere 1,5 h bei Zimmertemperatur gerührt. Methanol wird unter vermindertem Druck entfernt und die erhaltene wäßrige Lösung mit konzentrierter HCl auf pH=5 eingestellt. Die gelbe Lösung wird mit Chloroform extrahiert (1× 30 ml, 2× mit je 10 ml) und die CHCl<sub>3</sub>-Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Einengen der Lösung im vollen Membranpumpenvakuum werden 3 g eines gelben Öls erhalten. Nach Abziehen flüchtiger Bestandteile im vollen Membranpumpenvakuum ergibt eine Chromatographie an 60 g SiO<sub>2</sub> mit Chloroform:Methanol im Verhältnis 25:1 2,65 g Produkt als gelbes Öl. (DE-A-27 33 658)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ= 8,4 (CHO, 0,5 H), 7,94 (CHO, 0,5H),  
4,1 (quintett, 4H), 3,68 (t, 2H), 1,7-2,19 (m, 4H),  
1,36 (t, J=7 Hz, 6H)

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ= 162,65 (CHO), 156,96 (CHO), 61,72 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
46,31 (NCH<sub>2</sub>, J=15,9 Hz), 22,15 (PC, J=142,0 Hz),  
19,13 (C-2), 16,08 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)



11.12.05.99

**Beispiel 8****Herstellung von 3-(N-Acetylhydroxyamino)-propylphosphonsäure-diethylester**

2,8 g (0,013 mol) 3-(N-Hydroxyamino)-propylphosphonsäure-diethylester werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst, und unter Eiskühlung werden 2,65 g (0,026 mol) Essigsäureanhydrid zuge-  
tropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min lang bei 0-5°C und  
weitere 1,5 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Einengen un-  
ter vermindertem Druck bis zur Erzielung eines gelben öligen  
Rückstands wurde in 15 ml Methanol und 5 ml Wasser aufgenom-  
men, mit 2 n NaOH auf pH 8 eingestellt und weitere 1,5 h bei  
Zimmertemperatur gerührt. Methanol wird unter reduziertem  
Druck entfernt und die erhaltene Lösung mit konzentrierter HCl  
auf pH = 5 eingestellt. Die gelbe Lösung wird mehrmals mit Me-  
thylenchlorid extrahiert (1 x 30 ml, 2 x je 10 ml), die verei-  
nigten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lö-  
sungsmittel bei Zimmertemperatur unter vermindertem Druck ent-  
fernt. Es werden 3,7 g eines gelben Öls erhalten, das im vol-  
len Membranpumpenvakuum von anhaftenden flüchtigen Substanzen  
befreit wird. Es bleiben 2,78 g gelbes Öl zurück.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ= 171,96 (C=O), 61,62 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47,44 (J=15,49  
Hz), 22,13 (PC, J=141,8 Hz), 19,3, 15,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**Beispiel 9****Herstellung von 3-(N-formylhydroxyamino)-propylphosphonsäure-mono-Natriumsalz**

Zu 4 ml Acetamid werden bei 0-5°C 2 ml Ameisensäure zugetropft.  
Es wird bei dieser Temperatur 10 min gerührt und weitere 15  
min. bei Zimmertemperatur gerührt, anschließend wieder auf 0°C  
abgekühlt und 3,28 g (0,021 mol) 3-(N-Hydroxyamino)propyl-  
phosphonsäure, gelöst in 6 ml Ameisensäure bei 0-5°C zuge-  
tropft. Nach 1-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird die  
Lösung im Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck einge-

engt, das Öl in 50 ml Methanol gelöst, auf 60°C erwärmt und mit 10 ml Ethanol versetzt. Ohne Rühren wird die entstehende ölige Ausscheidung durch Dekantieren abgetrennt. Die methanolische Lösung wird zum Ausfällen weißer Kristalle mit weiteren 50 ml Ethanol versetzt, aufgekocht und der weiße Rückstand abfiltriert. Dieser Rückstand wird in 80 ml Methanol aufgenommen und es werden unter Rühren 100 ml Ethanol hinzugefügt. Über Nacht wird bei Zimmertemperatur weitergerührt. Es wird ein Feststoff erhalten, der abfiltriert wird. (DE-A-27 33 658)

#### Beispiel 10

##### Herstellung von 3-(N-Acetylhydroxyamino)-propylphosphonsäure-mono-Natriumsalz

Eine Suspension von 3,8 g (0,02 mol) 3-(N-Hydroxyamino)-propylphosphonsäure wird in 20 ml Wasser vorgelegt, und es werden 4,51 g (0,044 mol) Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur zugetropft. Nachdem 1,5 h lang bei Zimmertemperatur gerührt worden ist, wird mit 0,2 n NaOH ein pH-Wert von 2,5 eingestellt, die Lösung im vollen Membranpumpenvakuum eingeengt, zweimal in je 40 ml Wasser aufgenommen, die wieder durch Einengen entfernt werden, und das Öl zweimal mit je 30 ml Ether gewaschen, in 50 ml Wasser aufgenommen und mit 1,6 g NaHCO<sub>3</sub> ein pH-Wert von 6,5 eingestellt. Nach Abziehen flüchtiger Bestandteile im Vakuum wird zum Entfernen des restlichen Wassers mit 20 ml n-Butanol versetzt, das ebenfalls unter reduziertem Druck entfernt wird. Das Öl wird zweimal mit Isopropanol ausgekocht, die Isopropanolphase verworfen und das zurückbleibende glasartige Harz mit einem Spatel zu einem gelblichen Feststoff (5,65 g) zerrieben. Zum Umkristallisieren wird in nur wenig Methanol aufgenommen, von ungelöstem filtriert und zum Filtrat tropfenweise Aceton zugegeben. Ein erstes filtrieren ergibt 1 g Produkt mit einem Schmelzpunkt von 175°C. Zur weiteren Reinigung wird erneut wie oben beschrieben umkristallisiert. (DE-A-27 33 658)

11.12.05.99

## Beispiel 11

### Herstellung antiparasitär wirksamer Mittel

#### Präparat für Injektionen

(1) Die erforderliche Menge des sterilen antiparasitär wirksamen Mittels, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz, wurde in Fläschchen oder Ampullen verteilt, die dann 500 mg Wirkstoff enthielten. Die Fläschchen wurden zum Ausschluß von Bakterien hermetisch abgeschlossen. Für Injektionen wurden jeweils 2 ml steriles Wasser zu den Fläschchen hinzugegeben, und der Inhalt wurde verabreicht.

Im wesentlichen in gleicher Weise, wie vorstehend unter (1) beschrieben wurde, wurden weitere injizierbare Präparate der antiparasitär wirksamen Mittel, wie nachfolgend beschrieben, hergestellt:

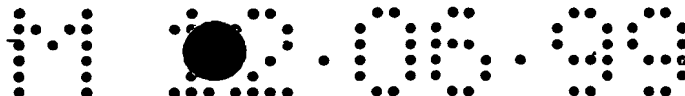
(2) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

(3) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

(4) 500 mg 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

(5) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure-monokaliumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

Herstellung von Tabletten:



Eine geeignete Tablettenrezeptur wird durch die folgende Mischung gebildet:

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)- propylphosphonsäure-mononatriumsalz	200 mg
Mannit	400 mg
Stärke	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

Herstellung von Kapseln

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)- propylphosphonsäure-monokaliumsalz	300 mg
Magnesiumstearat	15 mg

Die vorstehenden Bestandteile wurden vermischt und dann in eine harte Gelatine kapsel in herkömmlicher Weise eingebracht.

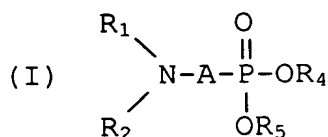
Herstellung einer öligen Suspension

3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)- propylphosphonsäure-mononatriumsalz	200 mg
Lanette-Wachs SX ®	50 mg
Weiches Paraffin	100 mg
Brilliant-blau FCF	25 mg

Die obigen Bestandteile wurden mit flüssigem Paraffin für eine Gesamtmenge von 3 g vermischt unter Erzielung eines Infusionspräparates.

Patentansprüche

1. Verwendung von Phosphonsäurederivaten der allgemeinen Formel (I)



in der  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxylgruppe, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest und substituiertem oder unsubstituiertem Acyl besteht, und

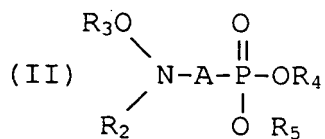
A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylenrest, Alkenylenrest oder Hydroxyalkylenrest besteht, und

$R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, einem Silyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen,

zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen, verursacht durch Viren, Pilze, ein- oder mehrzellige Parasiten in Mensch und Tier.

2. Verwendung von Phosphonsäurederivaten der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten.
3. Verwendung von Phosphonsäurederivaten der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
4. Verwendung von Phosphonsäurederivaten der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Vorbeugung und Behandlung von Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Phosphonsäurederivate der Formel (II)



eingesetzt werden,

wobei  $R_2$ , A,  $R_4$  und  $R_5$  die in Anspruch 1 genannte Bedeutung

11.12.06.99

haben, und  $R_3$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder nicht substituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischer Rest besteht.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (II)  $R_2 = \text{Acyl}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = \text{H}$  und  $A = \text{Alkylen}$ , Alkenylen oder Hydroxyalkylen sind.
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines von  $R_4$  und  $R_5$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ammonium und Metallen der ersten und zweiten Hauptgruppe des Periodensystems, vorzugsweise Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium, besteht.
8. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines von  $R_4$  und  $R_5$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, vorzugsweise Ethanolamin, Ethylendiamin, N,N-Dibenzylethylendiamin und Arginin, besteht.
9. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß  $A$  ein Alkylenrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.
10. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (II)  $R_2$  ein Alkanoylrest und  $A$  ein Alkylenrest

sind, wobei  $R_2$  vorzugsweise durch Formyl bzw. Acetyl und A vorzugsweise durch Trimethylen gebildet werden.

11. Verwendung von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure nach Anspruch 10.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines von  $R_4$  und  $R_5$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ammonium, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Ammoniumresten, die sich von Ethanolamin, Ethylendiamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin oder Arginin ableiten, besteht.
13. Verwendung von 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure nach Anspruch 12.
14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines von  $R_4$  und  $R_5$  Natrium ist.
15. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß A durch einen Alkenylenrest und  $R_2$  durch einen Alkanoylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gebildet wird und A insbesondere Propenylen und  $R_2$  insbesondere Formyl oder Acetyl bedeuten.
16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines von  $R_4$  und  $R_5$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Natrium und Kalium besteht.
17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß



12.06.99

R<sub>2</sub> Acetyl und mindestens eines von R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> Natrium ist.

18. Verwendung von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure oder 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure nach einem der Ansprüche 15, 16 oder 17.
19. Verwendung des cis- oder des trans-Isomeren von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure oder 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure nach Anspruch 18.
20. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß A ein Hydroxyalkylenrest, vorzugsweise ein Hydroxytrimethylen ist und R<sub>2</sub> ein Alkanoylrest, vorzugsweise ein Formyl- oder Acetylrest ist und vorzugsweise mindestens eines von R<sub>4</sub> oder R<sub>5</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Natrium und Kalium besteht.
21. Verwendung von 3-(N-Formyl- N-hydroxylamino)-2-hydroxypropyl-phosphonsäure oder 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropyl-phosphonsäure nach einem der Ansprüche 15, 16 oder 17.
22. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>2</sub> = H, R<sub>4</sub> = H und R<sub>5</sub> = H sind
23. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>3</sub> Wasserstoff bedeutet.
24. Verwendung nach einem der Ansprüche 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß

A ein Alkylrest ist.

25. Verwendung von (N-Hydroxylamino)-alkylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure und insbesondere 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure nach Anspruch 24.
26. Verwendung nach einem der Ansprüche 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß  
A ein linearer oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.
27. Verwendung von (N-Hydroxylamino)-alkenylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-propenylphosphonsäure und insbesondere 3-(N-Hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure nach Anspruch 26.
28. Verwendung der cis- oder der trans-Isomere von (N-Hydroxylamino)-alkenylphosphonsäure, vorzugsweise von (N-Hydroxylamino)-propenylphosphonsäure und insbesondere von 3-(N-Hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure nach Anspruch 27.
29. Verwendung nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß  
A ein Hydroxyalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.
30. Verwendung von (N-Hydroxylamino)-hydroxyalkylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-hydroxypropylphosphonsäure und insbesondere 2-Hydroxy-3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure nach Anspruch 29.
31. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

11.12.05.99

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl und Silyl besteht.

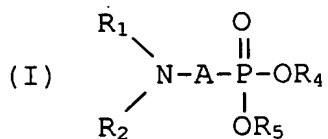
32. Verwendung nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines von R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl-, Aralkyl-, Aryl und Resten von Silylverbindungen, die jeweils Substituenten aufweisen können, besteht.
33. Verwendung nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>2</sub> ein Alkanoylrest und A ein Alkylenrest, ein Alkenylenrest oder ein Hydroxyalkylenrest ist und R<sub>2</sub> vorzugsweise durch Formyl oder Acetyl und A vorzugsweise aus Trimethylen, Propenylen oder Hydroxytrimethylen gebildet werden.
34. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 33 in einem pharmazeutischen Mittel, das einen wirksamen Gehalt an zumindest einem Phosphonsäurederivat und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweist.
35. Verwendung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Mittel außerdem eines oder mehrere Bestandteile der Gruppe aufweist, die aus Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantele, Tiabendazole, Diethylcarbazin, Piperazin, Pirivinium, Metrifonat, Oxamnium

71 12.05.99

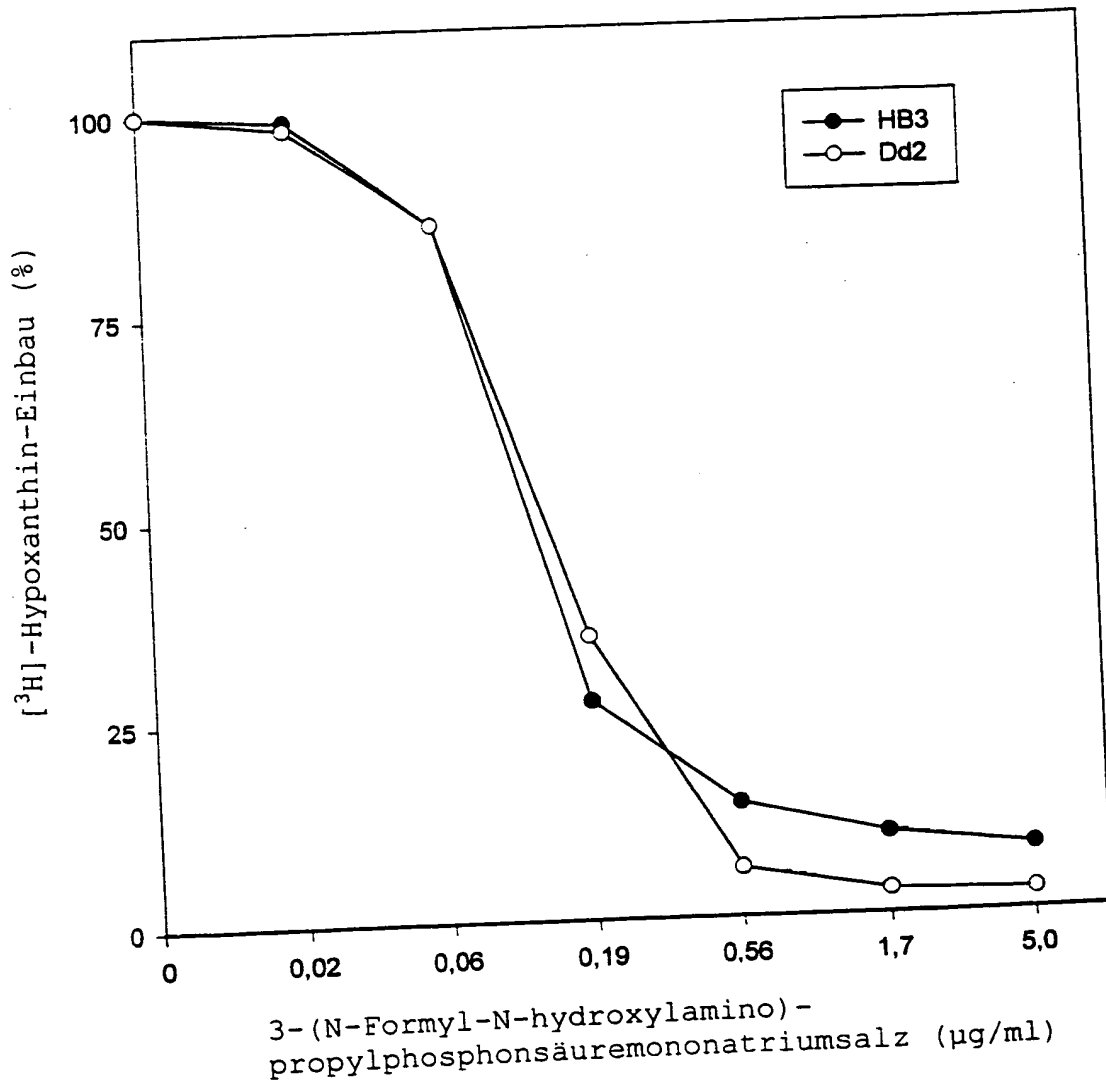
quin, Bithionol und Suramin besteht.

Zusammenfassung

Verwendung von Phosphonsäurederivaten der allgemeinen Formel  
(I)



zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung infektiöser Prozesse, verursacht durch Pilze, Viren, ein- oder mehrzellige Parasiten, insbesondere durch Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose in Mensch und Tier.



Figur 1